

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 3 月 25 日 (25.03.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/024137 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/22, A61P 13/12  
 (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/011542  
 (22) 国際出願日: 2003 年 9 月 10 日 (10.09.2003)  
 (25) 国際出願の言語: 日本語  
 (26) 国際公開の言語: 日本語  
 (30) 優先権データ:  
 特願2002-265956 2002 年 9 月 11 日 (11.09.2002) JP  
 (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本臓器製薬株式会社 (NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-0046 大阪府 大阪市 中央区 平野町 2 丁目 1 番 2 号 Osaka (JP).  
 (72) 発明者; および  
 (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 内木 充

(NAIKI, Mitsuru) [JP/JP]; 〒673-1461 兵庫県 加東郡 社町木梨川北山 4 4 2 番 1 号 日本臓器製薬株式会社 生物活性科学研究所内 Hyogo (JP). 沼澤 拓身 (NUMAZAWA, Takumi) [JP/JP]; 〒673-1461 兵庫県 加東郡 社町木梨川北山 4 4 2 番 1 号 日本臓器製薬株式会社 生物活性科学研究所内 Hyogo (JP).

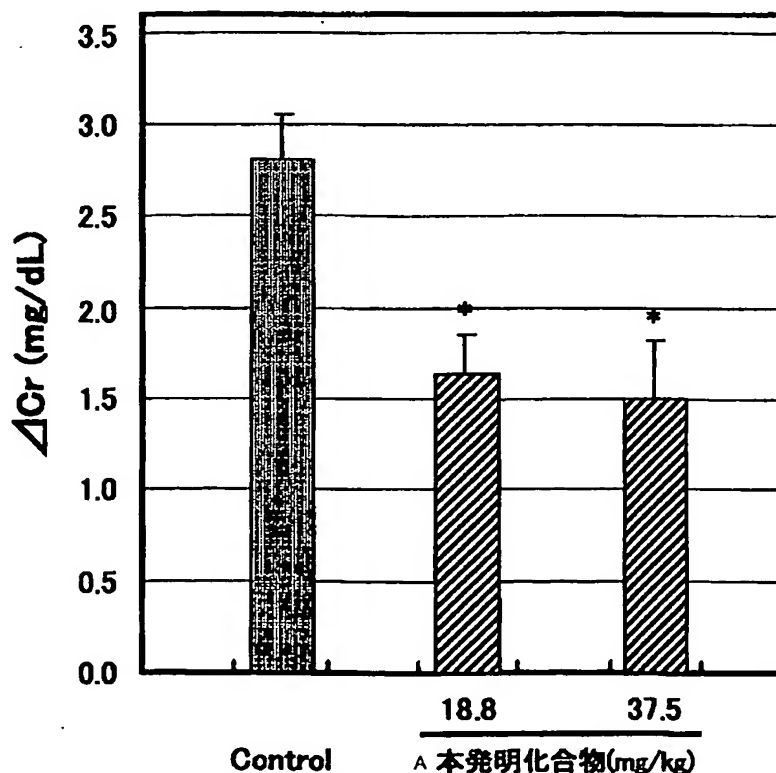
(74) 代理人: 藤井 郁郎 (FUJII, Ikuro); 〒541-0046 大阪府 大阪市 中央区 平野町 2 丁目 1 番 2 号 日本臓器製薬株式会社 技術法務部 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,

[続葉有]

(54) Title: DRUG FOR KIDNEY FAILURE CONTAINING OXALURIC ACID DERIVATIVE

(54) 発明の名称: オキサール酸誘導体を含む腎不全用剤



(57) **Abstract:** A drug for kidney failure containing, as the active ingredient, an oxaluric acid derivative which has an excellent effect of inhibiting the progress of kidney failure. The above-described compound, i.e., the oxaluric acid derivative has an excellent effect of inhibiting the progress of kidney failure by significantly inhibiting an increase in blood creatinine accompanying the progress of kidney failure while showing a high safety with little side effects. Thus, it is highly useful as a drug for kidney failure which is required to be administered over a long time.

(57) **要約:** 本発明慢性腎不全用剤の有効成分は優れた腎不全進展抑制作用を有するオキサール酸誘導体である。本発明化合物オキサール酸誘導体は、腎不全の進展に伴う血中クレアチニン増加を有意に抑制する優れた腎不全進展抑制作用を有し、且つ副作用が少なく安全性の高い化合物であり、長期投与が望まれる腎不全用剤として非常に有用性が高いものである。

A...INVENTION COMPOUND (mg/kg)



SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 *PCT* ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

## オキササルル酸誘導体を含む腎不全用剤

## 技術分野

本発明はオキササルル酸誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する腎不全用剤に関する。

5

## 背景技術

日本における慢性透析患者数は21万9千人（平成13年末）で、年間増加数も約1万3千人に達してさらに増加傾向にあり、腎疾患の予防や早期発見、腎疾患の治療、腎不全の進行抑制、人工透析及び腎移植医療の整備と普及などに力が注がれている。本発明者らは、安全性が高く且つ腎不全用剤として有用な化合物を探求するうち、本発明オキササルル酸誘導体が、腎不全進展抑制作用を有することを見出し本発明を完成した。本発明オキササルル酸誘導体は、血糖低下作用を有することは知られていたが（特公平6-60152号公報）、腎不全進展抑制作用を有することは新しい知見であった。

15

## 発明の開示

本発明の目的は、副作用が少なく且つ安全性の高い新規な腎不全用剤を提供することにある。本発明者らはオキササルル酸誘導体について鋭意研究を行った結果、オキササルル酸誘導体が優れた腎不全進展抑制作用を有し、腎不全用剤として有用性が高いものであることを見出し本発明を完成した。

20

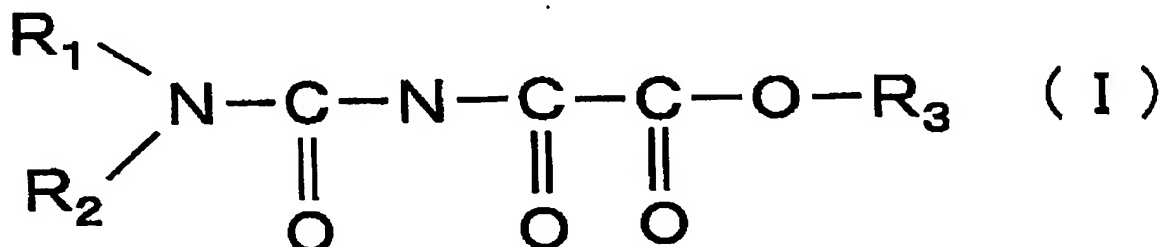
## 図面の簡単な説明

第1図は、本発明化合物5-メチルオキササルル酸を腎不全モデルラットに投与した場合の、血中クレアチニン増加に対する抑制作用を調べた結果である。

25

発明を実施するための最良の形態

本発明は、下記一般式（I）で表されるオキササルル酸誘導体又はその薬学的に許容される塩の少なくとも一種を有効成分として含有する腎不全用剤である。



- 5   〔式中、 $R_1$ 、 $R_2$ は同一若しくは異なって水素、アルキル基、シクロアルキル基を表すか又は $R_1$ 及び $R_2$ がこれらを結合する窒素原子と共に複素環を形成し、 $R_3$ は水素又はアルキル基を表す。〕

- 上記一般式（I）において $R_1$ 、 $R_2$ はそれぞれ同一若しくは異なって水素、アルキル基、好ましくは、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、  
10   イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*neo*-ペンチル、*t*-ペンチル、ヘキシル、ジメチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ステアシル等の直鎖又は分枝状の炭素数1乃至20のアルキル基、又はシクロアルキル基、好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等の炭素数3乃至8のシクロアルキル基を  
15   表すか又は $R_1$ 及び $R_2$ がこれらを結合する窒素原子と共に複素環、好ましくはアジリジノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルフォリノ等を形成する。 $R_3$ は水素、アルキル基、好ましくはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*t*-ペンチル、ヘキシル、ジメチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、  
20   デシル、ステアシル等の直鎖又は分枝状の炭素数1乃至20のアルキル基を表す。

本発明化合物中、好ましい化合物は以下の通りである。

5-メチルオキササルル酸

5-エチルオキササルル酸

5-*n*-ブチルオキササルル酸

- 5-イソブチルオキサリル酸
- 5-t-ブチルオキサリル酸
- 5-n-ヘキシルオキサリル酸
- 5-(1,3-ジメチルブチル)オキサリル酸
- 5 5-n-デシルオキサリル酸
- 5-シクロペンチルオキサリル酸
- 5-シクロヘキシルオキサリル酸
- 5-メチルオキサリル酸アンモニウム塩
- 5-エチルオキサリル酸アンモニウム塩
- 10 5-メチルオキサリル酸メチルエステル
- 5-メチルオキサリル酸エチルエステル
- 5-n-ブチルオキサリル酸メチルエステル
- 5-イソブチルオキサリル酸エチルエステル
- 5,5-ジメチルオキサリル酸メチルエステル
- 15 5,5-ジメチルオキサリル酸エチルエステル
- 5-シクロヘキシルオキサリル酸エチルエステル
- 5-シクロヘプチルオキサリル酸エチルエステル
- N-(1-ピペリジルカルボニル)オキサム酸メチルエステル
- N-(1-ピペリジルカルボニル)オキサム酸エチルエステル
- 20 5-メチルオキサリル酸n-ブチルエステル
- 5-メチルオキサリル酸イソブチルエステル
- 5-メチルオキサリル酸n-オクチルエステル
- 5-n-ブチルオキサリル酸n-ブチルエステル
- 5-シクロヘキシルオキサリル酸イソプロピルエステル
- 25 5-シクロヘキシルオキサリル酸n-ブチルエステル

本発明オキサリル酸誘導体は、前記一般式(I)で表される化合物の薬学的に許容される塩を包含し、例えば、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム、バリウム等のアルカリ土類金属又はアルミニウム、亜鉛等との金属及びアンモニウムとの塩などが挙げられる。又、有機アミンや酸との塩であっ

てもよい。これらの塩は公知の方法により遊離の本発明オキサール酸誘導体より製造でき、或いは相互に変換することができる。

また本発明化合物においてシス・トランス体、光学異性体、配座異性体等の立体異性体が存在する場合、或いは水和物や錯化合物の状態が存在する場合においても、  
5 本発明はそのいずれの立体異性体、水和物、錯化合物をも包含する。上記の本発明オキサール酸誘導体及びその製造方法は特公平6-60152号公報に開示されている。

本発明化合物は、適当な医薬用の担体若しくは希釈剤と適宜組み合わせることで医薬とすることができ、通常の如何なる方法によっても製剤化可能であり、錠剤、カプセル  
10 剤、粉末剤、液剤等の経口剤として、又は皮下、静脈内、筋肉内、直腸内、鼻腔内投与用の非経口剤として製剤化できる。処方にあたっては、本発明化合物をその薬学的に許容される塩の形で用いてもよく、本発明化合物を単独で若しくは適宜組み合わせることで用いることができ、又、他の医薬活性成分との配合剤としてもよい。

経口投与製剤には、そのまま或いは適当な添加剤、例えば乳糖、マンニット、ト  
15 ウモロコシデンプン、バレイショデンプン、クエン酸カルシウム等の慣用の賦形剤と共に、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等のセルロース誘導体、アラビアゴム、トウモロコシデンプン、ゼラチン等の結合剤、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤、タルク、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、その他増量剤、湿潤化剤、緩衝剤、  
20 保存剤、香料等を適宜組み合わせることで錠剤、散剤、顆粒剤或いはカプセル剤とすることができる。

また注射剤としては、注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖注射液等の水性溶剤、又は植物油、合成脂肪酸グリセリド、高級脂肪酸エステル、プロピレングリコール等の非水性溶剤の溶液、懸濁液若しくは乳化液とすることができ、必要に応じ溶解  
25 補助剤、等張化剤、懸濁化剤、乳化剤、安定剤、保存剤等の通常用いられる添加剤を適宜加えてもよい。

さらに疾患の種類や患者に応じて、その治療に最適な上記以外の剤型、例えば坐剤、吸入剤、エアゾール剤、シロップ剤、点眼剤、軟膏等の外用剤等に製剤化することができる。

本発明化合物の望ましい投与量は、投与対象、剤形、投与方法、投与期間等によって変わるが、所望の効果をを得るには、一般に成人に対して有効成分量で一日に50乃至5000mg、好ましくは100乃至3000mg経口投与することができる。非経口投与（例えば注射剤）の場合は一般的に経口投与より少量で効果が期待できるため、例えば前記の経口投与量の3乃至10分の1の用量レベルで十分と考えられる。

前記一般式（I）で表される化合物を有効成分として含有する本発明腎不全用剤の好ましい実施態様を以下に挙げる。

（1）前記一般式（I）の $R_3$ が水素である化合物を有効成分として含有する腎不全用剤。

（2）上記（1）記載の化合物のうち、 $R_2$ が水素である化合物を有効成分として含有する腎不全用剤。

（3）上記（2）記載の化合物のうち、 $R_1$ がアルキル基である化合物を有効成分として含有する腎不全用剤。

（4）上記（3）記載の化合物のうち、 $R_1$ がメチル基である化合物を有効成分として含有する腎不全用剤。

（5）5-メチルオキサリル酸又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する腎不全用剤。

（6）5-メチルオキサリル酸又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する腎不全進展抑制剤

#### 実施例1．腎不全進展抑制作用

8週齢のウイスター系雄性ラットにアデニンを経口投与して腎不全モデル動物を作製した（腎と透析、1991年、臨時増刊号、440～445頁及びNephron、44巻、1986年、230～234頁等を参照）。アデニン（200mg/kg）を連日投与することによって、腎機能の指標となる血中クレアチニン値は徐々に上昇し、投与前の $0.44 \pm 0.02$ mg/dLから約3週間後には $4.12 \pm 0.53$ mg/dLに上昇した。また、クレアチニン・クリアランス（mL/kg/h）の値は、 $315.3 \pm 13.8$ から $25.7 \pm 4.4$ に低下し、腎機能は10

分の1程度に低下した。

このアデニン誘発腎不全ラットに、アデニン投与7日目から17日間本発明化合物の5-メチルオキサリル酸18.8mg/kg及び37.5mg/kgを連日経口投与した。被験薬投与前と投与後の血中クレアチニン値を比較し、腎不全進展に伴うクレアチニン増加( $\Delta Cr$ )に対する被験薬の抑制作用を調べた結果を第1図に示す。試験は一群5匹のラットを用いて行い、平均値±標準誤差を求め、Dunnettの検定法によって発症対照群(Control)との有意差検定を行った(\*;  $p < 0.05$ )。

#### 実施例2. 単回投与毒性試験

10 SD系ラット(6週齢、雄性・雌性各5匹)に75乃至600mg/kgの5-メチルオキサリル酸を静脈内投与した。その結果、600mg/kgの投与量であっても、一般症状、体重、剖検所見に全く異常が認められず、勿論死亡例は全く無かった。

#### 15 産業上の利用可能性

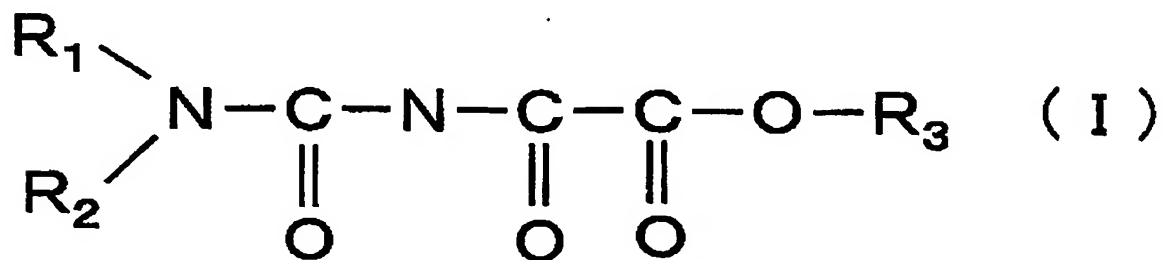
上記薬理試験の結果から明らかなように、腎不全の進展に伴う血中クレアチニン値の増加を本発明化合物は有意に抑制した。また、ラット単回投与毒性試験においても何等毒性は認められなかった。このように本発明化合物は優れた腎不全進展抑制作用を示し、且つ副作用が少なく安全性の高い化合物であり、長期投与が望まれる腎不全用剤として非常に有用性が高いものである。

20

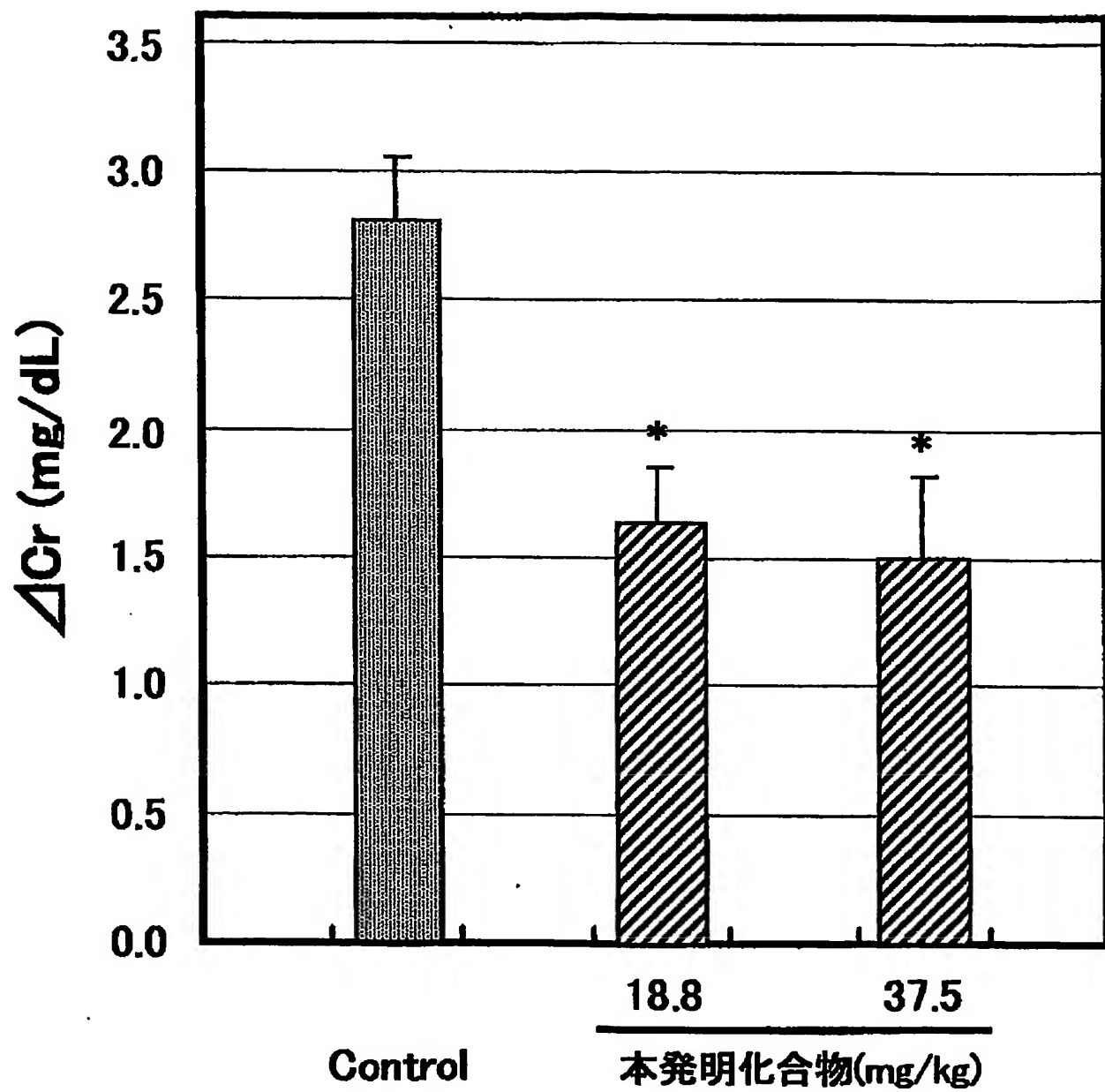


## 請求の範囲

1. 下記一般式（I）で表されるオキサフル酸誘導体又はその薬学的に許容される塩の少なくとも一種を有効成分として含有する腎不全用剤。



- 5 [式中、 $R_1$ 、 $R_2$ は同一若しくは異なって水素、アルキル基、シクロアルキル基を表すか又は $R_1$ 及び $R_2$ がこれらを結合する窒素原子と共に複素環を形成し、 $R_3$ は水素又はアルキル基を表す。]
2. 腎不全の治療又は予防剤である請求項1記載の腎不全用剤。
3. 急性腎不全の治療又は予防剤である請求項2記載の腎不全用剤。
- 10 4. 慢性腎不全の治療又は予防剤である請求項2記載の腎不全用剤。
5. 腎不全進展抑制剤である請求項1記載の腎不全用剤。



第 1 図

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11542

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/22, A61P13/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/22, A61P13/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 191735 A1 (NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 20 August, 1986 (20.08.86), Particularly, page 21, lines 4 to 9 & JP 61-183259 A Particularly, page 26, lines 4 to 7	1, 2, 4, 5
Y	Shigeaki HINOHARA·Masakazu ABE, "Today's Therapy 1997 Nenban (pocket edition)", 2nd print, Kabushiki Kaisha Igakushoin, 1997, page 463	1, 2, 4, 5
A	Takuji NARUKIYO·Yasushi ASANO, "Bessatsu·Igaku no Ayumi, Jin Shikkan-state of arts", Ishiyaku Pub., Inc., 1992, pages 224 to 225	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
"A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing  
date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
means  
"P" document published prior to the international filing date but later  
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or  
priority date and not in conflict with the application but cited to  
understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such  
combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
09 October, 2003 (09.10.03)

Date of mailing of the international search report  
28 October, 2003 (28.10.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11542

## &lt;Subject of search&gt;

The inventions as claimed in claims 1 to 5 relate to use of the drug according to the invention for kidney failure. Discussion on the statement of the description of the present case indicates that the usefulness of the drug according to the invention is proved exclusively by the experimental data showing the inhibition of an increase in blood creatinine level accompanying the progress of kidney failure in rats suffering from adenine-induced kidney failure. Since there are various differences in pathological conditions between acute kidney failure and chronic kidney failure, it appears that model animals of these diseases are to be constructed by different methods. The above-described model rats correspond to models of chronic kidney failure (see, if necessary, 'separate volume Igaku no Ayumi Jinshikkan - state of art' in "C. DOCUMENT CONSIDRED TO BE RELEVANT" in the previous sheet). Accordingly, the experimental data as described above show the inhibition of the progress of kidney failure in chronic kidney failure with the use of experimental models of chronic kidney failure and, therefore, cannot be considered as showing the usefulness of the drug according to the invention in treating or preventing acute kidney failure.

Such being the case, the search was made on the part that is disclosed in the description and supported thereby, namely, inhibition of the progress of kidney failure in chronic kidney failure.

Based on the statement in the description, it appears that the structure  $-C(O)-N-C(O)-$  of the oxaluric acid derivative represented by (I) given in claims is a clerical error for  $-C(O)-NH-C(O)-$ .

Such being the case, the search was made on compounds having the structure  $-C(O)-NH-C(O)-$ .

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/22, A61P13/12

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/22, A61P13/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP 191735 A1 (NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 1986.08.20 特に第21頁第4-9行 & JP 61-183259 A 特に第26頁第4-7行	1, 2, 4, 5
Y	日野原重明・阿部正和, 「今日の治療指針 1997年版 (ポケット判)」, 第2刷, 株式会社 医学書院, 1997, p463	1, 2, 4, 5
A	成清卓二・浅野泰, 「別冊・医学のあゆみ 腎疾患-state of art s」, 医歯薬出版株式会社, 1992, p224-225	1-5

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09.10.03

国際調査報告の発送日

28.10.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 倫世



4P 3230

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

## &lt;調査の対象について&gt;

請求の範囲 1-5に係る発明は、本願発明の医薬を腎不全に用いるものである。一方、本願明細書の記載を検討するに、本願発明の医薬としての有用性を示すものは、アデニン誘発腎不全ラットの腎不全進展に伴う血中クレアチニン値の上昇を抑制した実験結果のみである。急性腎不全と慢性腎不全の病態には種々の相違があり、それゆえ、両疾患動物モデルの作成方法も、それぞれ異なるものが想定されているところ、上記モデルラットは、慢性腎不全実験モデルに該当するものである（必要であれば、前頁の「C. 関連すると認められる文献」中の、「別冊・医学のあゆみ 腎疾患-state of arts」参照。）。してみると、上述の実験結果の示すところは、慢性腎不全実験モデルを用いた慢性腎不全の腎不全進展抑制というべきものであって、急性腎不全の治療又は予防に対する、本願発明の医薬の有用性を示すものとは認められない。

よって、調査は、明細書に開示され、裏付けされている部分、すなわち慢性腎不全の腎不全進展抑制に関する部分について行った。

請求の範囲において、(I)で示されるオキサリル酸誘導体中の、 $-C(=O)-N-C(=O)-$  なる構造は、本願明細書の記載からすると、 $-C(=O)-NH-C(=O)-$  の誤記であると認められる。

よって、調査は、 $-C(=O)-NH-C(=O)-$  の構造のものについて行った。